

51

Int. Cl. 2:

C 07 D 263/24

19

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Behördenamt

DT 25 38 424 A 1

11

Offenlegungsschrift 25 38 424

21

Aktenzeichen:

P 25 38 424.1-44

22

Anmeldetag:

29. 8. 75

43

Offenlegungstag:

3. 3. 77

30

Unionspriorität:

32

33

31

54

Bezeichnung:

Neue Oxazolidinone, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

71

Anmelder:

Nordmark-Werke GmbH, 2000 Hamburg

72

Erfinder:

Köllensperger, Friedrich-Gero, Dr., Linz (Österreich);
Hartleben, York, Dr., 2081 Heist; Kretzschmar, Rolf, Dr.,
2082 Moorrege; Neteler, Bernhard, Dr., 2900 Oldenburg

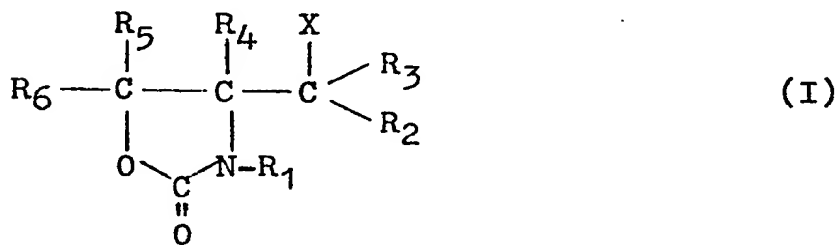
Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DT 25 38 424 A 1

Nordmark-Werke GmbH Hamburg, Werk Uetersen/Holstein,
2082 Uetersen

Neue Oxazolidinone, Verfahren zu deren Herstellung und diese
Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Diese Erfindung betrifft neue Oxazolidinone der allgemeinen
Formel I



709809/1117

.ORIGINAL INSPECTED

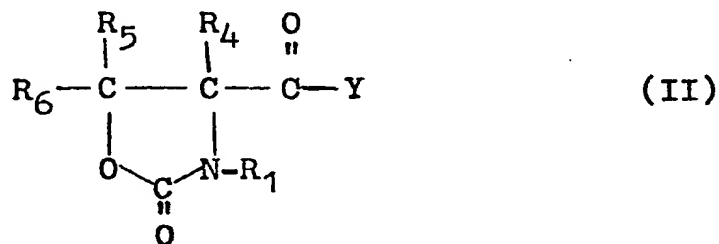
worin X Hydroxy, Chlor oder Brom, R_1 Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylreste mit 1 - 4 C-Atomen oder Benzyl, R_2 Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylreste mit 1 - 4 C-Atomen, der unsubstituierte oder der einfach oder zweifach mit Halogen, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 - 4 C-Atomen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylrest oder der unsubstituierte oder einfach oder zweifach mit Halogen, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 - 4 C-Atomen und/oder Trifluormethyl substituierte Benzylrest, R_3 Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen, der unsubstituierte oder einfach oder zweifach mit Halogen, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 - 4 C-Atomen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylrest oder der unsubstituierte oder einfach oder zweifach mit Halogen, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 - 4 C-Atomen und/oder Trifluormethyl substituierte Benzylrest, R_4 Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen oder der Phenylrest, R_5 Wasserstoff, ein Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen oder der Phenylrest und R_6 Wasserstoff, ein Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen oder der Phenylrest ist oder R_5 und R_6 zusammen ein Alkylenrest mit 4 - 6 Kohlenstoffatomen in der Kette sind.

709809/1117

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel I, worin X Hydroxy, Chlor oder Brom, R_1 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Allyl oder Benzyl, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Allyl, unsubstituiertes oder mit Chlor monosubstituiertes Phenyl, R_3 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Allyl, unsubstituiertes oder mit einem Chlor monosubstituiertes Phenyl, R_4 Wasserstoff, R_5 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen oder Phenyl und R_6 Wasserstoff ist.

Ganz besonders günstige Eigenschaften haben hierbei Verbindungen der Formel I, worin X Hydroxy, Chlor oder Brom, R_1 Wasserstoff oder Methyl, R_2 Wasserstoff, Methyl, Phenyl, p-Chlorphenyl oder Allyl, R_3 Wasserstoff, Methyl oder Allyl, R_4 Wasserstoff, R_5 Wasserstoff, Methyl oder Phenyl und R_6 Wasserstoff ist. Sie sind daher besonders bevorzugt.

Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



709809/1117

in der Y einen niederen, geradkettigen Alkoxyrest mit bis zu zwei C-Atomen, Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylreste mit 1 - 4 C-Atomen, den unsubstituierten oder den einfach oder zweifach mit Halogen, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 - 4 C-Atomen und/oder Trifluormethyl substituiertem Phenylrest oder den unsubstituierten oder einfach oder zweifach mit Halogen, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 - 4 C-Atomen und/oder Trifluormethyl substituierten Benzylrest bedeutet und R_1 , R_4 , R_5 und R_6 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Metallhydrid, z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid, hydriert, oder mit einer metallorganischen Verbindung entsprechend einer Grignardreaktion umgesetzt, die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin X die Hydroxylgruppe ist und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 die oben angegebene Bedeutung haben, falls erwünscht, mit einem Halogenierungsmittel, z.B. mit Thionylchlorid umgesetzt und X so in ein Halogenatom umwandelt.

Bei Verwendung von Metallhydriden entstehen solche Verbindungen der Formel I, worin R_2 Wasserstoff und R_1 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 die angegebene Bedeutung haben. Bei Anwendung der Grignardreaktion entstehen Verbindungen der Formel I, worin R_2 und R_3 die angegebene Bedeutung ausgenommen Wasserstoff haben.

709809/1117

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind zum großen Teil literaturbekannt (vgl. z.B. G.F. Hennion u. F.X.O'Shea J.org.Chem. 23, (1958) 662 - 664; M.E. Dyen u. D. Swern Chem. Rev. 67, (1967) 197 - 246).

Die Oxazolidinone der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften auf. Sie besitzen hervorragende antikonvulsive, zentralmuskelrelaxierende und sedierende-schlafbereitende Eigenschaften und sind daher zur Behandlung von Menschen geeignet, die z.B. an Epilepsie leiden.

So bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bei oraler und intraperitonealer Verabreichung an laborüblichen Versuchstieren, wie Albino-Mäusen (Stamm NMRI, Züchter Invanovas, Kissleg) und Albino-Ratten (Stamm Sprague Dawley, Züchter Invanovas, Kissleg) in geeigneten Dosen sowohl eine sichere Schutzwirkung vor dem tonischen Streckkrampf im Maximalen Elektroschock-Test (MES), als auch eine sichere Schutzwirkung vor den klonischen Konvulsionen, ausgelöst durch subkutane Injektion von 70 mg/kg Pentetrazol (Minimaler Pentetrazolschock-Test = Min PS). Die Toxizität der Verbindungen ist sehr gering. Bei geeigneter Substitution sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, insbesondere die der Beispiele 4, 5, 37, 54 und 67, in den genannten antikonvulsiven Testmodellen einigen klassischen Antiepileptica, wie Trime-thadion und Dipropylacetat, überlegen.

709809/1117

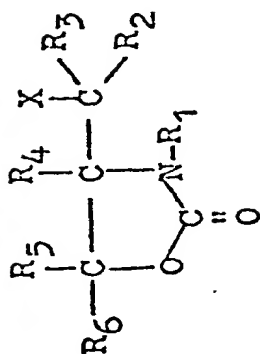
Die Verbindungen unterscheiden sich darüber hinaus auch von der Wirkung der klassischen Antiepileptica vom Hydantointyp, wie beispielsweise von Diphenylhydantoin, indem sie klonische Krämpfe eindeutig hemmen, während Hydantoine diese unbeeinflusst lassen.

Neben der antikonvulsiven Wirkung bewirken die Verbindungen eine zentrale Muskelrelaxation, die sich in Paralyse und Seitenlage der Versuchstiere ausdrückt. Ferner verstärken sie die Wirkung von Narkotica, wie beispielsweise die Schlafdauer nach intravenöser Verabreichung von 70 mg/kg Hexobarbital-Na. Bei geeigneter Substitution sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, insbesondere die der Beispiele 38, 43, 54 und 64, deutlich stärker schlafzeitverlängernd und muskelrelaxierend wirksam als bekannte Hypnotica und Tranquilizer, wie beispielsweise Chlorzoxazon und Meprobamät.

In der nachfolgenden Tabelle 1 wird die Wirkung einiger erfindungsgemäßer Substanzen im Tierexperiment mit der Wirkung bekannter Antiepileptica und Tranquilizer verglichen.

709809/1117

Formel I



Beispiel Nr.	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
6	OH	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-C ₆ H ₅
34	OH	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂	-H	-CH ₃	-H
37	OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C ₆ H ₅	-H
38	OH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C ₆ H ₅	-H
39	OH	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C ₆ H ₅	-H

2538424

Beispiel Nr.	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
40	OH	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H	-C ₆ H ₅	-H
41	OH	-H	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	-H	-C ₆ H ₅	-H
43	OH	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂	-H	-C ₆ H ₅	-H
45	OH	-H	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	-H	-H	-H
4	OH	-H	-H	-C ₆ H ₄ p-Cl	-H	-H	-H
49	OH	-H	-C ₆ H ₄ -m-Cl	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H
54	OH	-H	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H
58	OH	-H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H
5	OH	-H	-CH ₃	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H
18	OH	-H	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	-CH ₃	-H
59	OH	-H	-CH ₃	-C ₆ H ₄ -p-Cl	-H	-H	-H
60	OH	-H	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₄ -p-Cl	-H	-H	-H

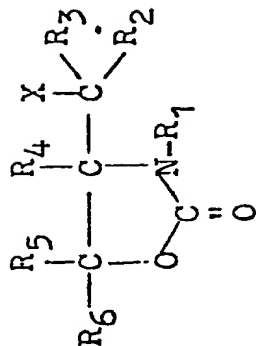
709809/1117

2538424

Beispiel Nr.	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
64	OH	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H
65	OH	-H	n-C ₃ H ₇ -	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H
67	Cl	-H	-H	-H	-H	-C ₆ H ₅	-CH ₃
72	Cl	-H	-H	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H
73	Br	-H	-H	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H

709809/1117

Tabelle 1b



Formel I

Beispiel Nr.	Antikonvulsive Wirkung		Narkose- verlängerung 3)	Paralyse 4)	akute Toxizität LD ₅₀
	MES 1) ED ₅₀	Min PS 2) ED ₅₀			
	mg/kg p.o. (Maus)				
6	165	- *	1000	1000	> 1000
34	150	- *	90	1000	> 1000
37	59	130	650	1000	> 1000
38	165	640	115	464	> 1000
39	145	- *	130	- **	1000

Beispiel Nr.	Antikonvulsive Wirkung		Narkose- verlängerung 3) ED ₂₀₀	Paralyse 4) ED ₅₀	akute Toxizität 5) LD ₅₀
	MES 1) ED ₅₀	Min PS 2) ED ₅₀			
mg/kg p.o. (Maus)					
40	75	430	165	1000	> 1000
41	147	- *	65	- **	> 1000
43	25	- *	15	225	1000
45	120	430	210	1000	> 1000
4	125	140	160	- **	> 1000
49	200	- *	90	- **	> 1000
54	115	85	50	800	> 1000
58	200	300	300	1000	> 1000
5	75	150	510	- **	> 1000
18	200	200	450	- **	> 1000
59	165	- *	110	- **	> 1000
60	175	- *	70	1000	> 1000

709809/1117

2538424

Beispiel	Antikonvulsive Wirkung		Narkose- verlängerung 3) ED ₂₀₀	Paralyse 4) EL ₅₀	akute Toxizität LD ₅₀
	MES 1) ED ₅₀	Min PS 2) ED ₅₀			
	mg/kg p.o. (Maus)				
64	300	- *	110	650	800
65	170	175	155	- **	> 1000
67	93	55	210	1000	> 1000
72	75	540	115	- **	> 1000
73	65	430	420	- **	> 1000
Phenocar- bital-Na	11	30	30	150	320
Trimethadion	450	240	660	- **	> 1000
Dipropyl- acetat	185	450	355	1000	> 1000
Diphenyl- hydantoin	10	unwirksam	50	keine para- lyt. Wirkung	360
Meprobamat	115	150	150	800	1000
Chlorzoxazon	110	540	- *	350	650

709809/1117

Erläuterungen zu Tabelle Ib:

- 1) Wirkung gegen den Maximalen Elektroschock der Maus
60 min. nach p.o. Applikation (Reizdaten: Ohrelektroden, 19 mA, 4,64 msec.)
ED₅₀ = Schutz vor tonischem Streckkrampf bei 50 % der Tiere
 - 2) Wirkung gegen klonische Pentetrazolkrämpfe der Maus
70 mg/kg Pentetrazol s.c., 60 min nach p.o. Gabe der Substanzen
ED₅₀ = Schutz vor klonischen Krämpfen bei 50 % der Tiere
 - 3) Hexobarbital-Na, i.v. Injektion von 70 mg/kg, 60 min nach p.o. Gabe der Substanzen
ED₂₀₀ = Verlängerung der Narkosedauer auf 200 %
 - 4) Verlust der Stell- und Haltereфлекse bzw. Seitenlage bei 50 % der Tiere (ED₅₀)
 - 5) Akute Toxizität bei 7-tägiger Nachbeobachtung, höchste Prüfdosis = 1000 mg/kg
- * Bis zur Dosis von 464 mg/kg keine Wirkung
- ** Bis zur Dosis von 1000 mg/kg keine Wirkung.

709809/1117

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach auch pharmazeutische Zubereitungen mit antikonvulsiver Wirkung zum einen und zum anderen mit sedierender, schlafbereitender und tranquillisierender Wirkung, die ein oder mehrere Oxazolidinone der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten.

Derartige pharmazeutische Mittel bzw. Zubereitungen können nach dem Fachmann an sich bekannten Methoden entsprechend der gewünschten Applikationsart hergestellt werden. Sie enthalten in der Regel mindestens eine aktive Verbindung gemäß der Erfindung in Mischung mit zur systemischen Verwendung geeigneten, nicht toxischen, inerten, an sich in solchen Präparaten üblichen, festen oder flüssigen Trägern und/oder Excipientien.

Zubereitungen für eine parenterale Verabreichung, beispielsweise zur Behandlung von Schlafstörungen oder von Krampfanfällen, können in an sich bekannter Weise formuliert werden, indem man eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in einen üblichen inerten Träger eine Suspension oder ein Lösungsmittelmedium zusammen mit anderen Zusätzen, wie Dispergiermitteln, Netzmitteln, Puffern und sonstigen Bestandteilen, einträgt.

709809/1117

Die für eine parenterale oder orale Verabreichung geeigneten Zubereitungen können im allgemeinen 1 bis 90 Gewichtsprozent, zweckmäßigerweise 3 - 40 Gewichtsprozent, Wirkstoff in Verbindung mit einem inerten Träger enthalten.

Zur Behandlung eines erwachsenen oder juvenilen Menschen, z.B. mit einer Epilepsie vom Petit Mal-Typ, beträgt jede Dosis des aktiven Bestandteiles einer Verbindung der allgemeinen Formel I in der Regel etwa 0,1 bis 10 mg/kg pro Tag. Gleiche Dosen gelten für die Behandlung von Schlafstörungen und motorischen Unruhezuständen mit geeigneten Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung:

Beispiele zur Umsetzung mit Metallhydriden:

1) 4-Hydroxymethyl-oxazolidinon-(2)

Zu 31,7 g (0,199 Mol) 4-Carboäthoxy-oxazolidinon-(2) in 300 ml Äthanol gelöst werden portionsweise 7,54 g (0,199 Mol) Natriumborhydrid innerhalb 1 Stunde hinzugegeben.

Während der Zugabe steigt die Temperatur von 15° C auf 30° C an. Danach wird die Reaktionslösung noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird die Reaktionslösung mit 30 g Ammoniumchlorid in 400 ml Wasser gelöst hydrolysiert. Der pH-Wert liegt dann bei 5. Diese Lösung wird zur Trockne eingeeengt und mehrfach mit Tetrahydrofuran ausgekocht. Die Tetrahydrofuranphasen werden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das hellgelbe Öl wird in Essigester gelöst. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 23,4 g = 97 % d.Th. Fp.: 77 - 81° C.

2) 4-Hydroxymethyl-4-methyl-5,5-pentamethylen-oxazolidinon-(2)

Zu 59,5 g (0,262 Mol) 4-Carbomethoxy-4-methyl-5,5-pentamethylen-oxazolidinon-(2) in 600 ml Äthanol gelöst werden innerhalb 1 Stunde portionsweise 10,92 g (0,2882 Mol) Natriumborhydrid hinzugegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung noch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird sie vorsichtig auf eine gesättigte NH_4Cl -Lösung geschüttet, bis der pH-Wert bei 5 liegt. Diese Lösung wird mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das hellgelbe Öl wird in Äther aufgenommen. Nach kurzer Zeit fallen Kristalle aus.

Ausbeute: 43,0 g = 82,5 % d.Th. Fp.: 113 - 115° C.

709809/1117

3) 4-(α -Hydroxy-benzyl)-oxazolidinon-(2)

3 g (15,8 mMol) 4-Benzoyl-oxazolidinon-(2) werden in 100 ml Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 900 mg (23,8 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Anschließend wird noch 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionslösung mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CHCl_3 extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Öl wird in Methanol aufgenommen. Die Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 2,2 g = 75 % d.Th. Fp.: 138 - 140° C.

4) 4-(α -Hydroxy-p-chlor-benzyl)-oxazolidinon-(2)

1 g (4,4 mMol) 4-(p-Chlorbenzoyl)-oxazolidinon-(2) wird in 50 ml Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 300 mg (8,0 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 Stunde wird die Reaktionslösung mit einer gesättigten NH_4Cl -Lösung zersetzt und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das gelbe Öl wird in Äther/Hexan aufgenommen. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 0,5 g = 50 % d.Th. Fp.: 126 - 128° C.

709809/1117

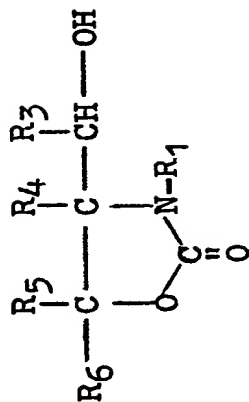
5) 4-(1-(1-Hydroxyäthyl))-5-phenyl-oxazolidinon-(2)

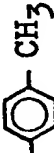
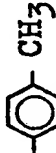


Zu 3,8 g (0,018 Mol) 4-Acetyl-5-phenyl-oxazolidinon-(2) in 50 ml Äthanol gelöst werden portionsweise 7,2 g (0,190 Mol) Natriumborhydrid innerhalb 1 Stunde hinzugegeben. Danach wird die Reaktionslösung noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung zersetzt und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden getrocknet und eingeengt. Das gelbe Öl wird in wenig Methanol aufgenommen. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 3 g = 78,5 % d.Th. Fp.: 133 - 134° C.

Analog diesen Beispielen werden die folgenden Derivate hergestellt:

709809/1117



Beispiel Nr.	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Sp., ° C.
6	H	H	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	168 - 170 (Äthanol)
7	H	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	163 - 165 (Essigester)
8	H	H	H	H	C ₆ H ₅	103 - 105 (Methanol/Isopropyläther)
9	H	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅	100 - 101 (Essigester)
10	H		H	H	H	105 - 107 (Äther/Hexan)
11	H		H	H	H	117 - 119 (Äther/Petroläther)
12	H		H	H	H	124 - 126 (Isopropyläther/Hexan)
13	H		H	H	H	131 - 133 (Methanol/Isopropyläther)

Beispiele zur Anwendung von Grignardreaktionen:14) 4-[1-(1-n-Butyl-1-hydroxy)-n-pentyl]-5-phenyl-oxazolidinon-(2)

11,06 g (0,05 Mol) 4-Carbomethoxy-5-phenyl-oxazolidinon-(2) in 100 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst werden langsam zu einer Grignardlösung, die aus 20,5 ml (0,2 Mol) n-Butylbromid in 50 ml abs. Äther und 4,86 g (0,2 Grammäquivalent) Mg in 20 ml abs. Äther hergestellt wird, zugetropft. Dabei soll die Reaktionstemperatur nicht über +16° C steigen. Wenn nach 1 Stunde die Tetrahydrofuran-Lösung zugegeben ist, wird die Reaktionslösung noch 1 1/2 Stunden bei 30° C gerührt, dann mit einer gesättigten NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und mehrfach mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird kristallin.

Ausbeute: 7,1 g = 46 % d.Th. Fp.: 130 - 132° C.

15) 3-N-Methyl-4-[1-(1-hydroxy-1-methyl)-äthyl]-5,5-diphenyl-oxazolidinon-(2)

Zu einer Grignardlösung, die aus 2,9 g (0,12 Mol) Magnesium und 17 g (0,12 Mol) Methyljodid in 100 ml abs. Äther hergestellt wird, werden unter Stickstoff langsam 7,82 (0,024 Mol) 3-N-Methyl-4-carboäthoxy-5,5-diphenyl-oxazolidinon-(2) in 200 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst hinzugetropft. Die

709809/1117

Reaktionstemperatur beträgt 25 - 30° C. Anschließend wird die Reaktionslösung noch 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wird sie mit einer gesättigten NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt.

Rohprodukt: 7,64 g Fp.: 195 - 210° C.

Diese Substanz wird zweimal aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,5 g = 33,5 % d.Th. Fp.: 215 - 217° C.

16) 4- α -(Hydroxy-p-tolyl)-benzyl/-oxazolidinon-(2)

Zu einer Grignardlösung, die aus 9 ml (75,8 mMol) p-Chlortoluol und 1,84 g (0,076 Grammäquivalent) Magnesium in 150 ml abs. Tetrahydrofuran hergestellt wird, werden langsam zwischen 10 - 15° C 5,0 g (26,2 mMol) 4-Benzoyl-oxazolidinon-(2) in 100 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst zugetropft. Danach wird die Reaktionslösung noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit Eis/Ammoniumchlorid hydrolysiert und mehrfach mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das hellgelbe Öl wird in Isopropanol/Isopropyläther aufgenommen. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 2,5 g = 35,3 % d.Th. Fp.: 216 - 218° C.

709809/1117

17) 4- α -(Hydroxy-cyclohexyl)-benzyl-oxazolidinon-(2)

Zu einer Grignardlösung, die aus 12,8 ml (0,127 Mol) Bromcyclohexan und 2,98 g (0,128 Grammäquivalent) Magnesium in 150 ml abs. Tetrahydrofuran hergestellt wird, werden unter Eiskühlung 5,0 g (0,0262 Mol) 4-Benzoyl-oxazolidinon-(2) in 100 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst zugetropft. Diese Lösung wird noch 2 Stunden bei 60° C gerührt, dann mit ca. 500 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Öl wird in Äther aufgenommen. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 2,5 g = 35 % d.Th. Fp.: 190 - 192° C.

18) 4-[-1-(1-Hydroxy-1-phenyl)-propyl]-5-methyl-oxazolidinon-(2)

Zu einer Grignardlösung, die aus 7,30 g (0,3 Grammäquivalent) Magnesium und 35,96 g (0,33 Mol) Äthylbromid in 120 ml abs. Äther hergestellt wird, werden tropfenweise unter Eiskühlung und unter Stickstoffatmosphäre 10,26 g (0,05 Mol) 4-Benzoyl-5-methyl-oxazolidinon-(2) in 250 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst hinzugetropft. Die Innentemperatur steigt dabei von +2° C bis +12° C an. Dann wird die Reaktionslösung noch 1 Stunde zum Sieden unter Rückfluß erhitzt, mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-

709809/1117

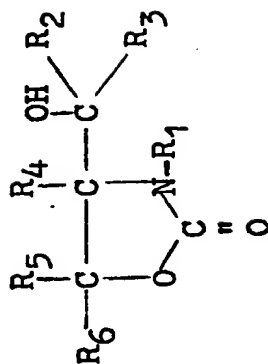
lösung hydrolysiert und mehrfach mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und eingeengt. Man erhält 12,85 g eines festen Rückstandes, der aus 60 ml Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 8,3 g = 70 % d.Th. Fp.: 192 - 194° C.

Die aus der folgenden Tabelle² ersichtlichen Derivate wurden analog hergestellt.




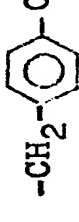
709809/1117

Tabelle 2



Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Fp, °C
19	H	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H	H	H	205 - 207 (Methanol/Äther)
20	H	m-Cl-C ₆ H ₄ -	m-Cl-C ₆ H ₄ -	H	H	H	173 - 174 (Methanol)
21	H	o-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	o-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H	H	H	172 - 173 (Benzol)
22	H	m-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	m-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H	H	H	134 - 135 (Benzol)
23	H	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H	H	H	118 - 120 (Benzol)
24	H	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	H	H	208 - 210 (Methanol/Äther)
25	H	m-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	m-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	H	H	H	178 - 180 (Äther/Isopropanol)
26	H	m-F-C ₆ H ₄ -	m-F-C ₆ H ₄ -	H	H	H	184 - 186 (Äther)

709809/1117

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Fp, °C
27	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	H	173 - 174 (Methanol/Isopropyl- äther)
28	H	-CH ₂ -  -Cl	-CH ₂ -  -Cl	H	H	H	163 - 165 (Methanol)
29	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	96 - 97 (Methanol/Isopropyl- äther)
30	H	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H	H	-CH ₃	215 - 217 (Methanol)
31	H	m-Cl-C ₆ H ₄ -	m-Cl-C ₆ H ₄ -	H	H	-CH ₃	220 - 221 (Isopropyläther)
32	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	-CH ₃	93 - 94 (Isopropyläther)
33	H	-CH ₂ -  -Cl	-CH ₂ -  -Cl	H	H	-CH ₃	100 - 101 (Isopropyläther)
34	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	-CH ₃	90 - 91 (Isopropyläther)
35	H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	H	-CH ₃	69 - 70 (Isopropyläther)
36	H	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	H	H	-CH ₃	118 - 119 (Isopropyläther)
37	H	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-C ₆ H ₅	203 - 204 (Methanol/Äther)
38	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-C ₆ H ₅	100 - 101 (Essigsäure-n-butyl- ester)
39	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-C ₆ H ₅	92 - 93 (Essigsäure-n-butyl- ester)

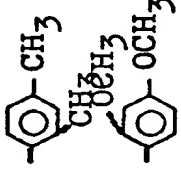
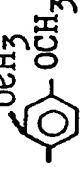
709809/1117

Bei- spiel N ^o .	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Fp, °C
40	H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	H	-C ₆ H ₅	160 - 161 (Methanol)
41	H	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	H	H	-C ₆ H ₅	136 - 138 (Äther)
42	H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	H	H	-C ₆ H ₅	238 - 239 (Methanol)
43	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	-C ₆ H ₅	115 - 117 (Isopropanol)
44	H	C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	H	H	106 - 107 (Methanol/Isopropyl- äther)
45	H	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	H	H	H	120 - 121 (Äther)
46	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-C ₆ H ₅	90 - 91 (Essigester)
47	H	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	239 - 240 (Äthanol)
48	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	138 - 139 (Äther)

709809/1117

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Fp. ° C
49	H	m-Cl-C ₆ H ₄ -	-C ₆ H ₅	H	H	H	155 - 157 (Äther)
50	H	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-C ₆ H ₅	H	H	H	116 - 118 (Isopropyläther/ Isopropanol)
51	H	m-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-C ₆ H ₅	H	H	H	151 - 153 (Hexan/Äther)
52	H	o-Cl-C ₆ H ₄ -	-C ₆ H ₅	H	H	H	195 - 197 (Benzol)
53	H	m-F-C ₆ H ₄ -	-C ₆ H ₅	H	H	H	189 - 191 (Benzol)
54	H	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	H	H	H	192 - 195 (Äther/Hexan)
55	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	H	H	168 - 171 (Äther)
56	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	H	H	H	199 - 203 (Äther)
57	H	o-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-C ₆ H ₅	H	H	H	174 - 176 (Äther)
58	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-C ₆ H ₅	H	H	H	112 - 113 (Methanol)

709809/1117

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Fp., ° C
59	H	-CH ₃	-C ₆ H ₄ -p-Cl	H	H	H	115 - 118 (Äther)
60	H	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₄ -p-Cl	H	H	H	176 - 179 (Methanol/Äther)
61	H	-CH ₃	-C ₆ H ₅	H	H	H	198 - 200 (Methanol)
62	H	-C ₂ H ₅		H	H	H	184 - 186 (Methanol/Äther)
63	H	-C ₂ H ₅		H	H	H	108 - 110 (Methanol)
64	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	H	H	H	172 - 173 (Methanol/Isopropyl- äther)
65	H	n-C ₃ H ₇ -	-C ₆ H ₅	H	H	H	172 - 173 (Methanol/Isopropyl- äther)
66	H	-CH ₃	n-C ₄ H ₉ -	H	-C ₆ H ₅	H	160 - 161 (Benzol/Isopropyl- äther)

709809/1117

Beispiele für die eventuelle Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel:

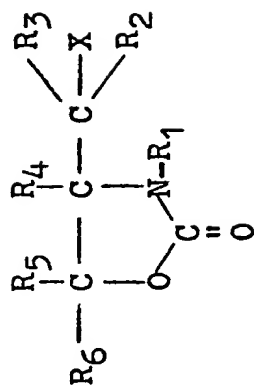
67) 4-Chlormethyl-5-methyl-5-phenyl-oxazolidinon-(2)

Zu 1,04 g (5 mMol) 4-Hydroxymethyl-5-methyl-5-phenyl-oxazolidinon-(2) in 15 ml Pyridin gelöst werden zwischen 0° und +5° C 1,5 ml (10 mMol) Thionylchlorid langsam zugetropft. Nach 1 Stunde bei 50° C wird die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, auf Eis geschüttet und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten und über Na₂SO₄ getrockneten Chloroformphasen werden eingeengt. Die gebildeten Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,56 g = 50 % d.Th. Fp.: 150 - 152° C.

Die aus der Tabelle 3 ersichtlichen Derivate wurden analog hergestellt.

Tabelle 3



Beispiel Nr.	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Fp., ° C
68	Cl	H	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	H	H	H	170 - 172 (Benzol)
69	Cl	H	H	H	H	H	H	Öl, Kp 140° C/ 0,02 Torr
70	Cl	H	H	H	-CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	175 - 180 (Methanol)
71	Cl	H	H	H	H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	200 - 202 (Äthanol)
72	Cl	H	H	H	H	-C ₆ H ₅	H	126 - 128 (Methanol)
73	Br	H	H	H	H	-C ₆ H ₅	H	117 - 118 (Methanol)
74	Br	H	H	H	H	H	H	65 - 68 (Essigester/Petrol- äther)

709809/1117

Anwendungsbeispiele:Beispiel 75

Eine Tablette besteht aus 100 mg der Verbindung gemäß Beispiel 33, 10 mg Traganth, 147,5 mg Lactose, 25 mg Maisstärke, 15 mg Talkum und 2,5 mg Magnesiumstearat. Der Wirkstoff wird mit dem Milchzuckergemisch in üblicher Weise granuliert, mit Magnesiumstearat versetzt und in bekannter Weise zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 76

Ein Dragée besteht aus 20 mg der Verbindung des Beispiels 27, 110 mg Lactose, 25 mg Avicel und 5 mg Talkum. Die Bestandteile werden gemischt und in üblicher Weise zu Tabletten von 160 mg und 8 mm Durchmesser verpreßt und mit Zuckersirup auf ein Gewicht von 250 mg aufdragierte.

Beispiel 77

Eine Kapsel besteht aus 300 mg der Verbindung des Beispiels 67 und 10 mg Talkum. Der Wirkstoff wird mit dem Talkumgemisch und in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Beispiel 78

Ein Saft besteht aus 1,0 g der Verbindung des Beispiels 27, 2,0 g Bentonit, 1,5 g Natriumcarboxymethylzellulose, 30 g Zucker, 0,3 g Kaliumsorbat und 0,01 g Pfefferminzaroma. Der feingemahlene Wirkstoff wird mit den genannten Hilfsstoffen vermischt und unter Hinzufügen von Wasser in üblicher Weise

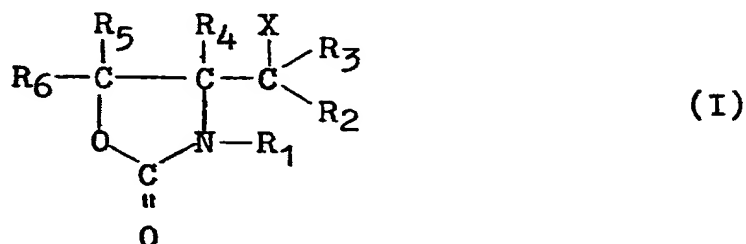
ein Suspensionssaft von 100,0 g hergestellt. Die Einzeldosis beträgt 1 - 3 Teelöffel.

Beispiel 79

Eine zur intravenösen Verabreichung geeignete Lösung enthält 5 Gewichtsprozent der Verbindung des Beispiels 33, eine zur Bildung einer isotonischen Lösung erforderlichen Menge Natriumchlorid, 10 - 20 Gewichtsprozent Äthanol, 15 - 25 Gewichtsprozent Propylenglykol und 55 - 75 Gewichtsprozent zur Injektion geeignetes Wasser.

Patentansprüche

1. Oxazolidinon-(2)-Derivate der allgemeinen Formel I



worin X Hydroxy, Chlor oder Brom, R_1 Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylreste mit 1 - 4 C-Atomen oder Benzyl, R_2 Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylreste mit 1 - 4 C-Atomen, der unsubstituierte oder der einfach oder zweifach mit Halogen, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 - 4 C-Atomen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylrest oder der unsubstituierte oder einfach oder zweifach mit Halogen, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 - 4 C-Atomen und/oder Trifluormethyl substituierte Benzylrest, R_3 Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen, der unsubstituierte oder einfach oder zweifach mit Halogen, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 - 4 C-Atomen und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylrest oder unsubstituierte oder einfach oder zweifach mit Halogen, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 - 4 C-Atomen und/oder

709809/1117

- 7 -

34

Trifluormethyl substituierte Benzylrest, R_4 Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen oder der Phenylrest, R_5 Wasserstoff, ein Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen oder der Phenylrest und R_6 Wasserstoff, ein Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen oder der Phenylrest ist oder R_5 und R_6 zusammen ein Alkylenrest mit 4 - 6 Kohlenstoffatomen in der Kette sind.

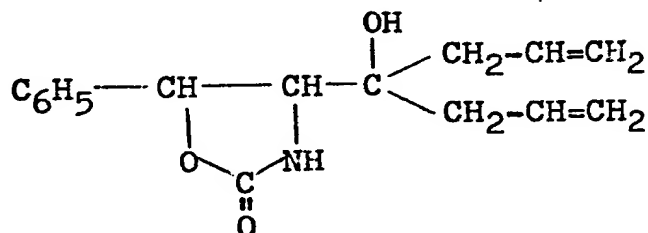
2. Oxazolidinon-(2)-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X Hydroxy, Chlor oder Brom, R_1 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Allyl oder Benzyl, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Allyl, unsubstituiertes oder mit Chlor monosubstituiertes Phenyl, R_3 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Allyl, unsubstituiertes oder mit einem Chlor monosubstituiertes Phenyl, R_4 Wasserstoff, R_5 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 - 4 C-Atomen oder Phenyl und R_6 Wasserstoff ist.

3. Oxazolidinon-(2)-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X Hydroxy, Chlor oder Brom, R_1 Wasserstoff oder Methyl, R_2 Wasserstoff, Methyl, Phenyl, p-Chlorphenyl oder Allyl, R_3 Wasserstoff, Methyl oder Allyl, R_4 Wasserstoff, R_5 Wasserstoff, Methyl oder Phenyl und R_6 Wasserstoff ist.

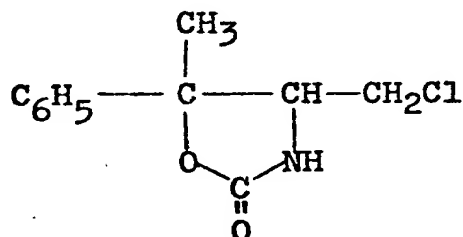
709809/1117

- 7 -
35

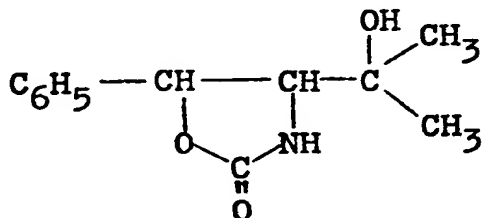
4. 4-[4'-(4'-{Hydroxy-propenyl-(1)}-butenyl-(1)]-5-phenyl-oxazolidinon-(2) der Formel



5. 4-Chlormethyl-5-methyl-5-phenyl-oxazolidinon-(2) der Formel



6. 4-[1'(1'-Hydroxy-1'-methyl)-äthyl]-5-phenyl-oxazolidinon-(2) der Formel



7. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch den Gehalt einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 - 6.

/

709809/1117

ORIGINAL INSPECTED